

札幌医誌 54 (4) 411~425 (1985)

電氣的細動心筋に及ぼす拍動流体外循環の影響

— とくに左室肥大犬における心筋エネルギー代謝からみた検討 —

渡 辺 祝 安

札幌医科大学外科学第2講座 (主任 小松作蔵 教授)

Effects of Pulsatile Flow on Electrically Fibrillated Myocardium during Extracorporeal Circulation

— Quantitative Analysis of Myocardial Energy Metabolism in Dogs with Left Ventricular Hypertrophy —

Noriyasu WATANABE

*Department of Surgery (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief : Prof. S. Komatsu)*

In order to estimate the protective effect of the pulsatile flow on the electrically fibrillated myocardium during extracorporeal circulation (ECC), the sequential changes of myocardial energy metabolism from the view point of transmural differences were investigated in dogs with left ventricular hypertrophy (LVH). LVH dogs were produced by a procedure of banding the ascending aorta in 20 puppies 11 to 13 months prior to the present study. These dogs with LVH were equally divided into a steady flow group and a pulsatile flow group.

Under normothermia (at a rectal temperature of 37°C), ECC was continued at a constant flow of 80 ml/kg/min for 3 hours. Then, the sequential changes of myocardial energy metabolism in both groups were compared, each differentially subendo- and subepicardial layers.

The following results were obtained.

- 1) Myocardial blood flow (coronary sinus blood flow) increased significantly in the pulsatile flow group than in the steady flow group ($p < 0.01$).
- 2) Myocardial oxygen consumption increased significantly in the pulsatile flow group than in the steady flow group ($p < 0.01$).
- 3) Myocardial lactate extraction ratio was significantly higher in the pulsatile flow group than in the steady flow group ($p < 0.01$).
- 4) The less of the myocardial lactate in the pulsatile flow group were significant in the subendocardium than in the steady flow group ($p < 0.05$).
- 5) Depletion of myocardial ATP was prevented and the contents of ATP were significantly maintained at higher levels during ECC, in the subendocardial layer of the pulsatile flow group as compared with the steady flow group ($p < 0.01$). In addition, the degree of depletion ATP in the steady flow group was significantly higher in the subendocardium than in the subepicardium ($p < 0.01$).

Abbreviations:

LVH : left ventricular hypertrophy
ECC : extracorporeal circulation
PBP : pulsatile bypass pump
ATP : adenosine triphosphate
ADP : adenosine diphosphate
AMP : adenosine monophosphate

TAN : total adenine nucleotide
EC : energy charge
CP : creatine phosphate
PCA : perchloric acid
CSBF : coronary sinus blood flow
LV : left ventricle

In conclusion, hypertrophied left ventricles were well protected in the subendocardium by means of the pulsatile flow during ECC compared with the steady flow.

(Received May 16, 1985 and accepted June 10, 1985)

Key words: Pulsatile flow, Electrically fibrillated myocardium, Extracorporeal circulation, Myocardial energy metabolism, Left ventricular hypertrophy

1 緒 言

開心術の補助手段である体外循環法は、心肺機能を非生理的条件下に代行するものであるため、体外循環中、生体の諸臓器機能をいかに温存するかが問題となる。この問題を解決すべく種々の方法が考案されてきたが、生体の血液循環が拍動流であるという生理学的意義を基盤とし、体外循環における拍動流の必要性を説く研究者も多い。しかし、1955年 Wesolowski *et al.*¹⁾ が体外循環における拍動流の役割を検討すべく犬の両心バイパス実験を行い、犬では6時間までは拍動の有無にかかわらず同様に全循環が維持されることを報告して以来、操作の簡単なローラーポンプを用いた定常流体外循環法が広く行われてきた。

近年にいたり、心筋保護法の急速な進歩により、開心術症例も長時間の体外循環を必要とする複雑かつ重症心疾患へとその手術適応範囲が拡大されるにつれ、定常流体外循環中の末梢循環不全に起因する多臓器障害が問題とされるようになった。最近、従来の拍動流ポンプに比較してより操作の簡単な拍動流付加装置が開発され、臨床上的効果が認められるにいたり、拍動流体外循環法もより積極的に臨床応用されるようになった。

今回、著者は体外循環中の心筋に対する拍動流灌流の効果を検討する目的で、重症心疾患の実験モデルとして虚血による不可逆性心筋障害を容易に起こしうる肥大心筋を使用し、常温、電気的心室細動下に、左室内膜下および心外膜下筋層のエネルギー代謝の経時的変動を定量的に分析し、定常流灌流との比較検討を行ったので報告する。

2 対象および方法

2.1 実験対象

生後2カ月前後を経過した体重2.5~5.5 kgの雑種犬を使用し、右第3肋間で開胸し、幅4 mmのテフロンテープを用い収縮期圧較差が15~20 mmHgとなるように大動脈基部を絞扼した。術後11~13カ月を経過した体重9~14 kg (平均 10.7 ± 0.5 kg) の左室肥大犬20

頭を対象とした。

これら左室肥大犬20頭を、体外循環法により、I群：定常流 (Steady Flow) 群10頭、II群：拍動流 (Pulsatile Flow) 群10頭の2群に分け比較検討した。

2.2 実験方法 (Fig. 1)

各実験犬は、pentobarbital sodium 25 mg/kg による静脈麻酔下に気管内挿管し、ハーバード呼吸器 (Model No. 607) に接続し、室内空気下で調節呼吸とし、背臥位固定した。大腿動、静脈に8 Fr. カテーテルを挿入し、また四肢には針電極を刺入し多用途監視装置 (フクダ電子 Co., CS 800) に接続して、連続的に動脈圧および心電図をモニターした。また、大腿動、静脈に挿入したカテーテルより、経時的に血液サンプルを採取した。

体外循環には、ローラーポンプ (ミズホ医科工業 Co.)、札幌大式気泡型人工肺 (泉工医科器械 Co., SUBO) および乳児用体外循環回路 (泉工医科器械 Co.) を使用し、脱血側回路に熱交換器 (Travenol Co., 5Mo 338 miniprime disposable hypothermic heat exchanger) を組み込み、体外循環中直腸温を37℃に保持した。II群では、送血側回路に拍動用パールン (AVCO Co.) を組み込み、Pulsatile bypass pump (PBP) (AVCO Co., model 20) により100回/分の拍動を与えた。両群とも送血側回路に電磁流量計 (日本光電 Co., MF-26) を設置し、体外循環中ポンプ送血量が一定 (80 ml/kg/min) となるようにした。

人工心肺充填液は、あらかじめ採取した同種新鮮血液、生理食塩水、20% mannitol 5 ml/kg、7% 重曹水 40 ml および heparin sodium 10 mg からなり、全体として血液希釈率が15%となるように調整した。また、体外循環中は血液 pH を7.35~7.45 に保つよう随時7% 重曹水を加え、補正した。

胸骨正中切開後、心膜を縦切開して心臓を露出し、奇静脈結紮後 heparin sodium 2 mg/kg を右心耳より注入した。腕頭動脈より可及的に太い送血カニューレ (Argyle Co., 18-21 Fr.) を大動脈走行と直角となるように挿入し、腕頭動脈遠位部を結紮した。上、下大静脈へ脱血用カニューレ (泉工医科器械 Co., 24-26 Fr.)

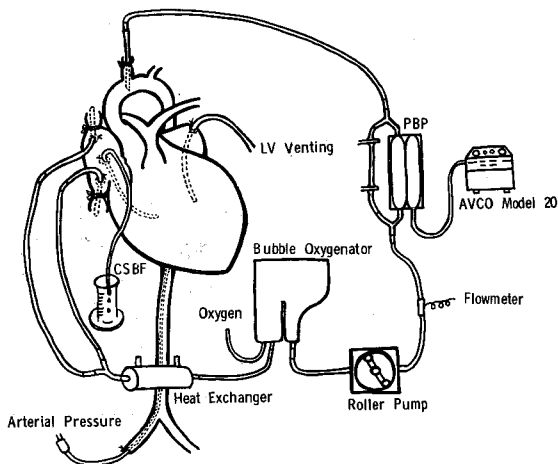


Fig. 1 Diagrammatic representation of the experimental procedures.

を挿入し、人工心肺の動静脈回路に接続し、完全体外循環を行うため上、下大静脈に遮断テープをおいた。ついで、右心耳より冠静脈洞内に8 Fr.のFoleyバルーンカテーテルを挿入し、冠静脈洞血流量測定と冠静脈血採血用とした。

以上の操作の後、血行動態が安定した時点で動静脈血と冠静脈血を採取し、さらに冠静脈洞血流量をメスシリンダーにて1分間実測した。この後、左室心尖部より貫壁性に心筋を採取し、ただちに心内膜下および心外膜下筋層に二分し、あらかじめ液体窒素中にて -190°C 以下に冷却したWollenberger鉗子(ムトウ医科器械Co.)で圧挫し瞬間的に凍結した。凍結した心筋組織片は、アルミニウム箔にて被覆し、液体窒素中にて保存した。同様の操作を、完全体外循環開始後電氣的細動誘発法(AC fibrillator, 教室自製)にて心細動とし、1時間ごとに3時間まで経時的に行った。

2.2.1 試料液の作製

心筋のATPなど各代謝産物測定に用いる試料液の作製は、 $2\sim 5^{\circ}\text{C}$ の低温室中にて行った。採取し、液体窒素中に保存した心筋組織片は、直示天秤(島津製作所Co., L-D type)にて速やかに秤量後小型乳鉢に移し、 4°C に冷却した0.8 N PCAを除蛋白液とし少量加えつつ乳鉢にて磨細し、これを50 ml容量の遠心管に移し換えた。遠心管中の凍結心筋細片とPCA溶液をポリトロン(Kinematica GmbH Luzern, PT 10-35)にて最大22,000回転/分で1分間磨細した後、3,000回転/分で10分間遠心し、上清を得た。沈渣は、再び0.8 N PCA $2\sim 3\text{ ml}$ を加えポリトロンにて1分間磨細し、同

様に遠心し得られた上清を最初の上清に加えた。以上の操作で得られた上清液を冷却しつつpHメーター(HORIBA Co., F-7)で測定しながら6 Nまたは1 N水酸化カリウム溶液を少量ずつ加え、pH 7.0に中和した。さらに中和により生じた沈渣を除くため、再び3,000回転/分で10分間遠心し上清を得、メスシリンダーにて容量を測定し、試料液とした。

2.2.2 測定項目および測定法

2.2.2.1 心筋内高エネルギー磷酸化合物

ATP, ADP, AMPおよびCPの心筋内高エネルギー磷酸化合物は、いずれも酵素法²⁾により測定した。ただし、ADPおよびAMPについては酵素法の原理で測定するtest combination(Boehringer Mannheim Co.)を使用した。

これらの測定値から下記の式を用いて、total adenine nucleotide (TAN), energy charge (EC)を算出した。

$$\text{TAN} = \text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}$$

$$\text{EC} = \frac{\text{ATP} + 0.5 \times \text{ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$$

2.2.2.2 心筋内乳酸および動静脈血、冠静脈血乳酸値

いずれも、酵素法の原理を用いて測定するtest combination(Boehringer Mannheim Co.)を使用した。これらの測定値を用いて、心筋乳酸摂取率(Myocardial lactate extraction ratio)および全身乳酸摂取率(Systemic lactate extraction ratio)を下記の式に従い算出した。

Myocardial lactate extraction ratio (%)

$$= \frac{\text{LA} - \text{LC}}{\text{LA}} \times 100$$

Systemic lactate extraction ratio (%)

$$= \frac{\text{LA} - \text{LV}}{\text{LA}} \times 100$$

LA (mmol/L) : arterial lactate content

LC (mmol/L) : coronary sinus lactate content

LV (mmol/L) : venous lactate content

2.2.2.3 冠静脈洞血流量 (ml/100 g/min)

冠静脈洞血流量(Coronary sinus blood flow: CSBF)を心筋血流量と仮定し、冠静脈洞に挿入した8 Fr.のFoleyバルーンカテーテルより落差脱血し、1分間メスシリンダーを用いて実測し、この値を心筋100 g当りに換算した。

2.2.2.4 心筋酸素摂取率(%) および心筋酸素消費量 (ml/100g/min)

経時的に採取した動静脈血および冠静脈血のガス分析を行った。血液ガス分析は、ABL 2 (Radiometer Co.) にて測定し、同時に血中ヘモグロビン量も測定した。これらの測定値を用いて、次式に従い心筋酸素摂取率 (Myocardial oxygen extraction ratio) および心筋酸素消費量 (Myocardial oxygen consumption) を算出した。

Myocardial oxygen extraction ratio (%)

$$= \frac{CaO_2 - CcO_2}{CaO_2} \times 100$$

CaO_2 (ml/dl): arterial oxygen content

$$= 1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.0031 \times PaO_2$$

CcO_2 (ml/dl): coronary sinus oxygen content

$$= 1.34 \times Hb \times ScO_2 + 0.0031 \times PcO_2$$

Hb (g/dl): hemoglobin

SaO_2 , ScO_2 (%): arterial & coronary sinus oxygen saturation

PaO_2 , PcO_2 (mmHg): arterial & coronary sinus oxygen partial pressure

Myocardial oxygen consumption (ml/100 g/min)

$$= CSBF \times (CaO_2 - CcO_2)$$

CSBF (ml/100 g/min): coronary sinus blood flow

なお、本研究における各測定値は平均値±標準誤差 (mean±standard error) で示し、推計学的検定は Student t-test を用い、 $P < 0.05$ を有意差とした。

3 結 果

3.1 左室・右室の重量比

実験に使用した左室肥大犬は、全例著明な左室腔の狭小化と左室筋層の肥厚を伴っており、左室・右室の重量比は 1.98 ± 0.03 であった。正常成犬の左室・右室

の重量比が $1.43 \pm 0.05^{3)}$ であり有意 ($P < 0.01$) な左室肥大を示していた。

3.2 冠静脈洞血流量 (Fig. 2) (Table 1)

I 群では、体外循環開始後、終始体外循環前値を下回る傾向がみられ、特に体外循環開始後 1, 3 時間では体外循環前値に比較し有意 ($P < 0.05$, $P < 0.05$) に減少した。これに対し、II 群では体外循環開始後、終始体外循環前値を上回る傾向がみられ、特に体外循環開始後 2 時間では体外循環前値に比較し有意 ($P < 0.05$) に増加した。また、両群間で比較すると体外循環開始後 1, 2 時間で、II 群が有意 ($P < 0.01$, $P < 0.01$) に高値を示した。

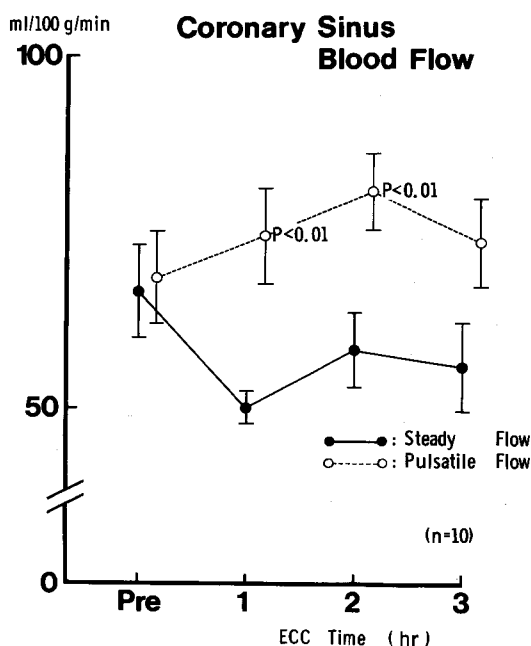


Fig. 2 Changes in coronary sinus blood flow in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

Table 1 Coronary sinus blood flow (ml/100g/min).

| Group | ECC Time | | | |
|----------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Steady Flow | 66.35±6.62 | 49.98±2.41# | 58.01±5.28 | 55.71±6.60# |
| Pulsatile Flow | 68.41±6.63 | 74.39±6.81* | 80.77±5.59*# | 73.52±6.14 |

statistical significances *: $P < 0.01$ Steady Flow vs Pulsatile Flow

#: $P < 0.05$ vs Pre ECC value

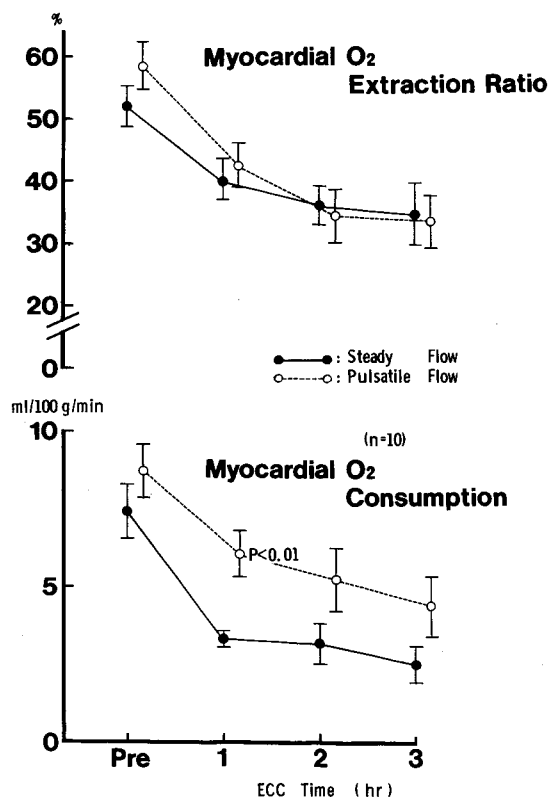


Fig. 3 Changes in myocardial oxygen extraction ratio and myocardial oxygen consumption in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

3.3 酸素代謝

3.3.1 心筋酸素摂取率 (Fig. 3) (Table 2)

両群とも体外循環開始後漸減し、体外循環開始後1時間より有意 ($P<0.01$, $P<0.01$) に低下したが、体外循環中、両群間に有意差はみられなかった。

3.3.2 心筋酸素消費量 (Fig. 3) (Table 3)

両群とも体外循環開始後漸減し、体外循環開始後1時間より有意 ($P<0.001$, $P<0.01$) に低下したが、体外循環中両群間で比較すると、II群が高値を示す傾向がみられ、特に体外循環開始後1時間では有意差 ($P<0.01$) を認めた。

3.4 乳酸代謝

3.4.1 全身乳酸摂取率 (Fig. 4) (Table 4)

両群とも体外循環開始前すでに負に傾き、乳酸産生状態 (嫌気性代謝) であった。I群では体外循環開始後も負に傾いたままであったが、II群では体外循環開始後正に傾き、好気性代謝に転じた。特に体外循環開始後2, 3時間では、II群が有意 ($P<0.05$, $P<0.05$) に高値を示した。

3.4.2 心筋乳酸摂取率 (Fig. 5) (Table 5)

I群では体外循環開始後漸減し、体外循環開始後3時間では体外循環前値と比較し、有意 ($P<0.001$) に低下した。これに対し、II群では体外循環後も安定した値を示し、特に体外循環開始後3時間ではI群に比較し、有意 ($P<0.01$) に高値を示した。

3.4.3 心筋内乳酸含量 (Fig. 6) (Table 6)

I群の心内膜下筋層においては、体外循環開始後終始高値を示し、体外循環開始後3時間では体外循環前値と比較し、有意 ($P<0.05$) に増加した。また、心外

Table 2 Myocardial oxygen extraction ratio (%).

| Group | ECC Time | | | |
|---------------------------|---|--------------------|---------------------|---------------------|
| | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Steady Flow | 51.73 \pm 3.19 | 39.77 \pm 3.89## | 36.00 \pm 3.22### | 34.19 \pm 5.16### |
| Pulsatile Flow | 58.31 \pm 3.42 | 42.43 \pm 3.72## | 34.40 \pm 4.36### | 33.36 \pm 4.21### |
| statistical significances | ##,###: $P<0.01$, $P<0.001$ vs Pre ECC value | | | |

Table 3 Myocardial oxygen consumption (ml/100g/min).

| Group | ECC Time | | | |
|---------------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Steady Flow | 7.43 \pm 0.86 | 3.32 \pm 0.26### | 3.19 \pm 0.63### | 2.49 \pm 0.60### |
| Pulsatile Flow | 8.70 \pm 0.85 | 6.04 \pm 0.79*## | 5.20 \pm 0.99## | 4.38 \pm 0.95### |
| statistical significances | *: $P<0.01$ Steady Flow vs Pulsatile Flow ##,###: $P<0.01$, $P<0.001$ vs Pre ECC value | | | |

Systemic Lactate Extraction Ratio

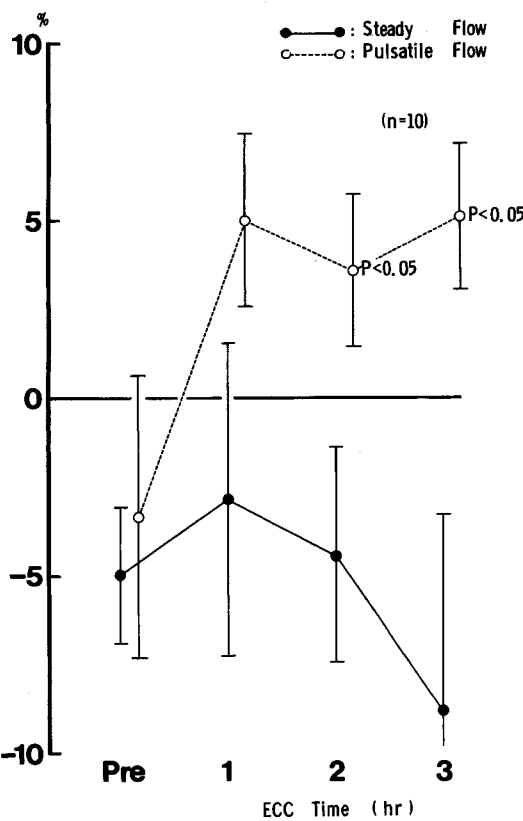


Fig. 4 Changes in systemic lactate extraction ratio in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

膜下筋層と比較すると、体外循環開始後3時間で有意 (P<0.01) に高値を示した。これに対し、II群では両筋層とも体外循環開始後有意の増加はみられず、また、両筋層間にも有意差は認められなかった。両群の同一

Myocardial Lactate Extraction Ratio

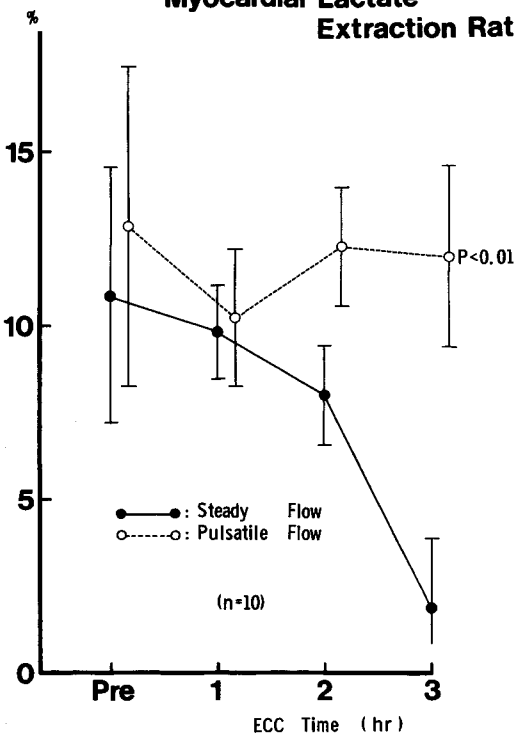


Fig. 5 Changes in myocardial lactate extraction ratio in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

Table 4 Systemic lactate extraction ratio (%).

| Group | ECC Time | | | |
|----------------|------------|------------|-------------|-------------|
| | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Steady Flow | -4.98±1.92 | -2.86±4.40 | -4.47±3.03 | -8.82±5.48 |
| Pulsatile Flow | -3.36±3.98 | 4.97±2.41# | 3.56±2.16*# | 5.07±2.06*# |

statistical significances *: P<0.05 Steady Flow vs Pulsatile Flow
: P<0.05 vs Pre ECC value

Table 5 Myocardial lactate extraction ratio (%).

| Group | ECC Time | | | |
|----------------|------------|------------|------------|--------------|
| | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Steady Flow | 10.87±3.69 | 9.82±1.35 | 7.99±1.43 | 1.85±2.03### |
| Pulsatile Flow | 12.84±4.58 | 10.22±1.95 | 12.23±1.67 | 11.92±2.60* |

statistical significances *: P<0.01 Steady Flow vs Pulsatile Flow
###: P<0.001 vs Pre ECC value

筋層間で比較すると、心内膜下筋層において体外循環開始後1, 3時間で、I群が有意($P<0.05$, $P<0.05$)に高値を示した。

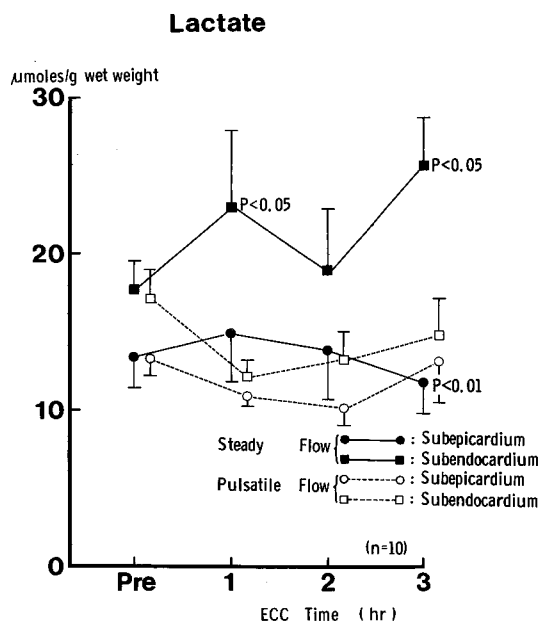


Fig. 6 Changes in subepi- and subendocardial lactate levels in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

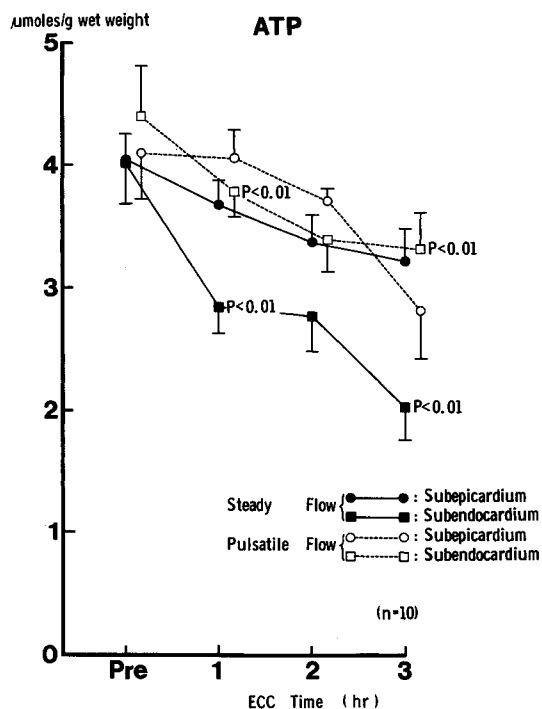


Fig. 7 Changes in subepi- and subendocardial ATP levels in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

Table 6 Subepi- and subendocardial lactate levels (μmoles/g wet weight).

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|------------|--------------|------------|---------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 13.55±1.99 | 14.87±3.03 | 13.80±3.14 | 11.80±2.03* |
| | Pulsatile Flow | 13.31±1.11 | 10.86±0.59 | 10.12±1.30 | 13.13±2.64 |
| Subendocardium | Steady Flow | 17.66±1.92 | 23.02±4.95** | 18.92±4.01 | 25.64±3.11**# |
| | Pulsatile Flow | 17.15±1.85 | 12.16±1.14 | 13.20±1.85 | 14.81±2.37 |

statistical significances *: $P<0.01$ Subepicardium vs Subendocardium (Steady Flow)

**: $P<0.05$ Steady Flow vs Pulsatile Flow (Subendocardium)

#: $P<0.05$ vs Pre ECC value

Table 7 Subepi- and subendocardial ATP levels (μmoles/g wet weight).

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|-----------|-------------|-------------|---------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 4.03±0.21 | 3.67±0.21* | 3.35±0.24 | 3.20±0.27*# |
| | Pulsatile Flow | 4.10±0.38 | 4.05±0.23 | 3.69±0.10 | 2.80±0.39## |
| Subendocardium | Steady Flow | 4.01±0.32 | 2.84±0.21## | 2.75±0.28## | 2.02±0.26### |
| | Pulsatile Flow | 4.39±0.41 | 3.78±0.20** | 3.38±0.26 | 3.30±0.30**## |

statistical significances *: $P<0.01$ Subepicardium vs Subendocardium (Steady Flow)

**: $P<0.01$ Steady Flow vs Pulsatile Flow (Subendocardium)

#, ##, ###: $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$ vs Pre ECC value

3・5 心筋内高エネルギー磷酸化合物

3・5・1 心筋内 ATP 含量 (Fig. 7) (Table 7)

両群とも体外循環開始後漸減した。I 群では体外循環前値と比較し、体外循環開始後 3 時間では、心外膜下筋層が $4.03 \pm 0.21 \mu\text{moles/g}$ から $3.20 \pm 0.27 \mu\text{moles/g}$ 、心内膜下筋層が $4.01 \pm 0.32 \mu\text{moles/g}$ から $2.02 \pm 0.26 \mu\text{moles/g}$ と両筋層とも有意 ($P < 0.05$, $P < 0.001$) に減少した。特に心内膜下筋層においては、体外循環開始後 1 時間ですでに有意 ($P < 0.01$) の減少を示し、心外膜下筋層と比較すると、体外循環開始後 1, 3 時間で有意 ($P < 0.01$, $P < 0.01$) に低値を示した。一方、II 群では体外循環前値と比較し、体外循環開始後 3 時間では、心外膜下筋層が $4.10 \pm 0.38 \mu\text{moles/g}$ から $2.80 \pm 0.39 \mu\text{moles/g}$ 、心内膜下筋層が $4.39 \pm 0.41 \mu\text{moles/g}$ から $3.30 \pm 0.30 \mu\text{moles/g}$ と両筋層とも有意 ($P < 0.01$, $P < 0.01$) に減少したものの、両群の同一筋層間で比較すると、心外膜下筋層では両群間に有意差はみられなかったのに対し、心内膜下筋層では II 群が体外循環開始後 1, 3 時間で有意 ($P < 0.01$, $P < 0.01$)

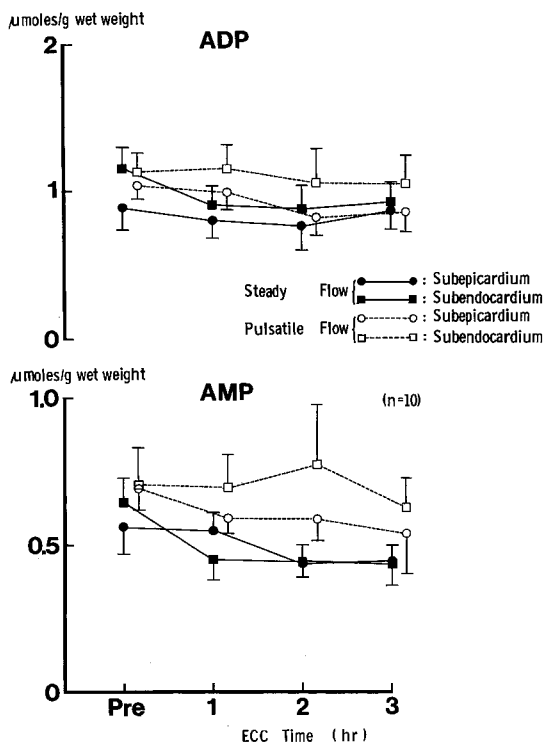


Fig. 8 Changes in subepi- and subendocardial ADP and AMP levels in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

に高値を示した。

3・5・2 心筋内 ADP 含量 (Fig. 8) (Table 8)

両群とも体外循環開始後有意の変動はみられず、また、両群間にも有意差は認められなかった。

3・5・3 心筋内 AMP 含量 (Fig. 8) Table 9)

体外循環開始後、II 群の心内膜下筋層で高値を示す傾向がみられたが、両群とも有意の変動を示さず、また、両群間にも有意差は認められなかった。

3・5・4 Total adenine nucleotide (TAN) (Fig. 9) (Table 10)

両群とも体外循環開始後漸減したが、両群の心外膜下筋層においては、体外循環前値と比較し、体外循環開始後 3 時間で I 群が $5.20 \pm 0.46 \mu\text{moles/g}$ から $4.53 \pm 0.25 \mu\text{moles/g}$ 、II 群が $5.73 \pm 0.39 \mu\text{moles/g}$ から $4.13 \pm 0.65 \mu\text{moles/g}$ と両群とも有意の減少を示さなかった。両群の心内膜下筋層においては、I 群では体外循環前値と比較し、体外循環開始後 1 時間ですでに有意 ($P < 0.001$) に減少し、体外循環開始後 3 時間では $5.76 \pm 0.34 \mu\text{moles/g}$ から $3.37 \pm 0.41 \mu\text{moles/g}$ と減少したのに対し、II 群では $5.80 \pm 0.42 \mu\text{moles/g}$ から 5.11 ± 0.44

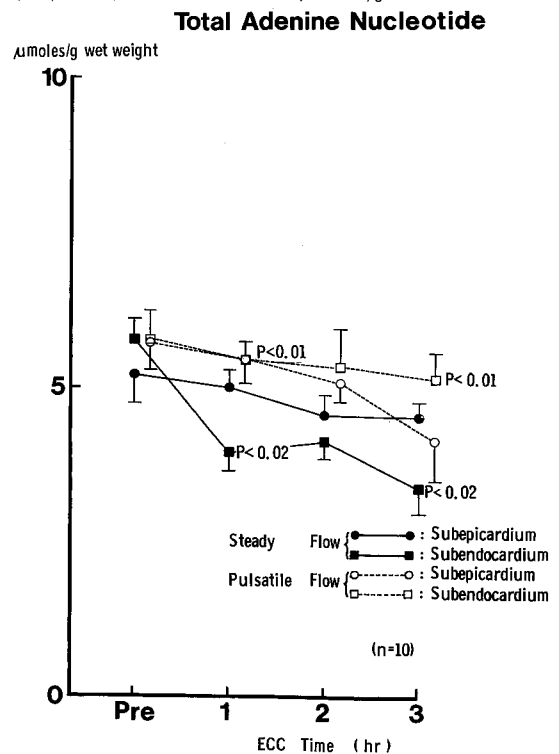


Fig. 9 Changes in subepi- and subendocardial total adenine nucleotide in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extracorporeal circulation.

Table 8 Subepi- and subendocardial ADP levels ($\mu\text{moles/g wet weight}$).

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 0.89 ± 0.15 | 0.81 ± 0.12 | 0.77 ± 0.16 | 0.87 ± 0.13 |
| | Pulsatile Flow | 1.04 ± 0.09 | 1.00 ± 0.12 | 0.82 ± 0.12 | 0.86 ± 0.13 |
| Subendocardium | Steady Flow | 1.15 ± 0.14 | 0.91 ± 0.15 | 0.89 ± 0.13 | 0.93 ± 0.13 |
| | Pulsatile Flow | 1.13 ± 0.13 | 1.16 ± 0.17 | 1.06 ± 0.23 | 1.05 ± 0.19 |

Table 9 Subepi- and subendocardial AMP levels ($\mu\text{moles/g wet weight}$).

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 0.56 ± 0.09 | 0.55 ± 0.06 | 0.44 ± 0.05 | 0.45 ± 0.06 |
| | Pulsatile Flow | 0.69 ± 0.07 | 0.59 ± 0.05 | 0.59 ± 0.08 | 0.54 ± 0.14 |
| Subendocardium | Steady Flow | 0.64 ± 0.08 | 0.45 ± 0.07 | 0.45 ± 0.05 | 0.43 ± 0.07 |
| | Pulsatile Flow | 0.71 ± 0.13 | 0.70 ± 0.11 | 0.77 ± 0.20 | 0.63 ± 0.10 |

Table 10 Subepi- and subendocardial TAN levels ($\mu\text{moles/g wet weight}$).

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 5.20 ± 0.46 | $5.00 \pm 0.27^*$ | 4.54 ± 0.33 | $4.53 \pm 0.25^*$ |
| | Pulsatile Flow | 5.73 ± 0.39 | 5.46 ± 0.28 | 5.07 ± 0.30 | 4.13 ± 0.65 |
| Subendocardium | Steady Flow | 5.76 ± 0.34 | $3.96 \pm 0.31^{###}$ | $4.11 \pm 0.26^{###}$ | $3.37 \pm 0.41^{###}$ |
| | Pulsatile Flow | 5.80 ± 0.42 | $5.45 \pm 0.39^{**}$ | 5.31 ± 0.61 | $5.11 \pm 0.44^{**}$ |

statistical significances

*: $P < 0.02$ Subepicardium vs Subendocardium (Steady Flow)**: $P < 0.01$ Steady Flow vs Pulsatile Flow (Subendocardium)###: $P < 0.001$ vs Pre ECC value

$\mu\text{moles/g}$ と有意の減少を示さなかった。両群間で比較すると、体外循環開始後II群が終始高値を維持し、体外循環開始後1, 3時間では有意差 ($P < 0.01$, $P < 0.01$) を認めた。また、同一群の両筋層間で比較すると、I群では体外循環開始後1, 3時間で心内膜下筋層が有意 ($P < 0.02$, $p < 0.02$) に低値を示したが、II群においては体外循環開始後、両筋層間に有意差は認められなかった。

3.5.5 Energy charge (EC)

(Fig. 10) (Table 11)

両群とも体外循環中、比較的安定した推移を示し、両群間および同一群の両筋層間に有意差は認められなかった。しかし、I群の心内膜下筋層においては、体外循環開始後低下する傾向がみられ、体外循環開始後3時間では体外循環前値と比較し、有意 ($P < 0.05$) に低下した。

3.5.6 心筋内 CP 含量 (Fig. 11) (Table 12)

全経過を通じ、両群間および同一群の両筋層間に有意差は認められなかったが、両群とも心内膜下および

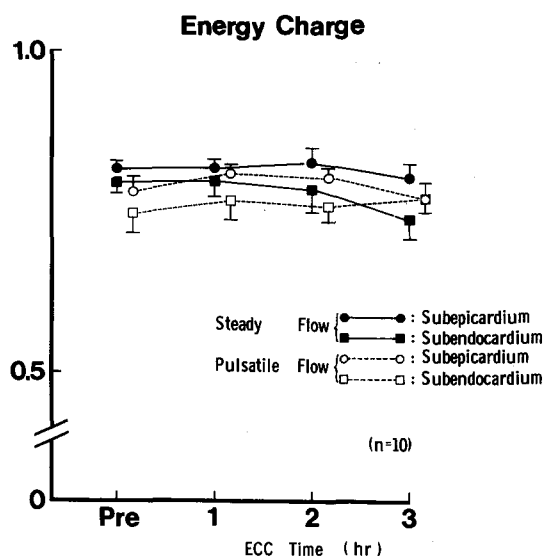


Fig. 10 Changes in subepi- and subendocardial energy charge in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extra-corporeal circulation.

Table 11 Subepi- and subendocardial energy charge.

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 0.816±0.012 | 0.816±0.013 | 0.824±0.021 | 0.799±0.022 |
| | Pulsatile Flow | 0.800±0.022 | 0.807±0.014 | 0.801±0.016 | 0.768±0.023 |
| Subendocardium | Steady Flow | 0.795±0.016 | 0.796±0.024 | 0.782±0.035 | 0.737±0.029# |
| | Pulsatile Flow | 0.747±0.030 | 0.766±0.030 | 0.757±0.024 | 0.767±0.020 |

statistical significances # : P<0.05 vs Pre ECC value

Table 12 Subepi- and subendocardial CP levels (μmoles/g wet weight).

| Layers | Group | ECC Time | | | |
|----------------|----------------|-----------|------------|-------------|-------------|
| | | Pre | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| Subepicardium | Steady Flow | 3.52±0.31 | 6.08±0.86# | 6.39±0.66## | 6.82±0.79## |
| | Pulsatile Flow | 4.68±0.59 | 6.47±0.15# | 6.52±0.60# | 7.33±0.94## |
| Subendocardium | Steady Flow | 4.86±1.37 | 4.82±0.44 | 5.54±0.50 | 5.40±0.49 |
| | Pulsatile Flow | 5.86±0.63 | 5.93±0.62 | 5.90±0.58 | 5.93±0.73 |

statistical significances #, ## : P<0.05 P<0.01 vs Pre ECC value

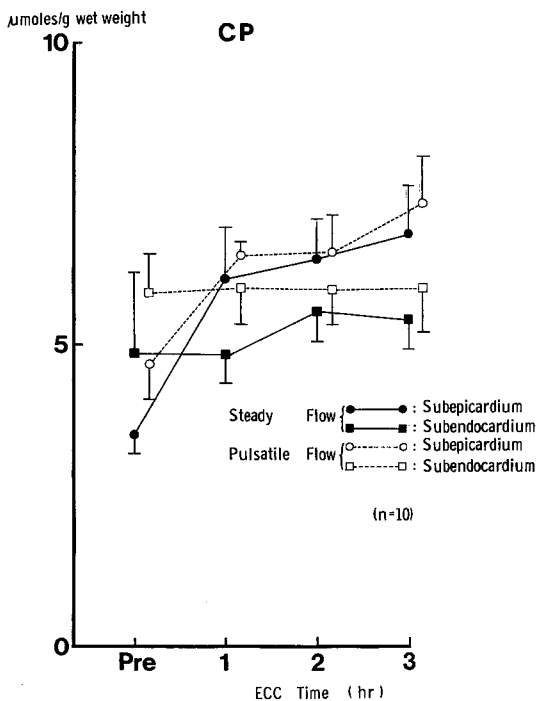


Fig. 11 Changes in subepi- and subendocardial CP levels in left ventricular hypertrophied dogs with steady and pulsatile flow during extra-corporeal circulation.

心外膜下筋層とで異なった推移を示した。すなわち、心内膜下筋層においては体外循環前値と比較して、体外循環開始後有意の変動はみられず、体外循環開始後3時間ではI群が4.86±1.37 μmoles/gから5.40±0.49 μmoles/g、II群が5.86±0.63 μmoles/gから5.93±0.73 μmoles/gであった。これに対し、心外膜下筋層においては体外循環前値と比較して、両群とも体外循環開始後1時間では有意 (P<0.05, P<0.05) に増加し、その後も増加傾向がみられ体外循環開始後3時間では、I群が3.52±0.31 μmoles/gから6.82±0.79 μmoles/g、II群が4.68±0.59 μmoles/gから7.33±0.94 μmoles/gと著明に増加し、有意差 (P<0.01, P<0.01) を認めた。

4 考 察

生体の循環における拍動流の意義について、1910年 Hooker⁴⁾ は犬の剔出腎を灌流し、血流の拍動が腎機能に影響を及ぼすことを初めて報告した。また、1938年 Parsons *et al.*⁵⁾, McMaster *et al.*⁶⁾ は剔出した兎の耳を用い、無拍動流と比較し、拍動流がリンパの流れを増加させると報告した、これらの拍動流の生体循環における生理学的意義を基盤とし、開心術の補助手段である体外循環における拍動流の影響についても、諸家により種々報告されている⁷⁻¹⁰⁾。

体外循環中の諸臓器に与える拍動流灌流の影響については、腎臓¹¹⁻¹⁴⁾、肝臓^{14,15)}、肺¹⁴⁾、脳^{16,17)} などについて検討され、いずれも定常流灌流と比較して組織灌流

が良好に維持されるため、臓器機能の低下は防止され、また、組織学的変化も少ないと報告されている。著者の実験においても、II群では体外循環開始後 systemic lactate extraction ratio は負から正に転じ、これは体外循環中生体諸臓器の循環が良好に維持され、乳酸代謝がI群に比較しより好氣的条件下に行われていることを示しており、これらの報告を裏づけるものと考えられた。一方、心臓に対する影響も種々報告され、細動心および左室ペントを施した拍動心すなわち nonworking beating heart における冠血行動態、心筋代謝および体外循環後の心機能について定常流灌流との比較検討がなされている。Habel *et al.*¹⁸⁾は、細動心においては拍動流灌流の方が心内膜下筋層の血流を良好に維持し、乳酸代謝を改善すると報告し、Schaff *et al.*¹⁹⁾は拍動流灌流により心筋内酸素分圧は高値に維持され、一方、二酸化炭素分圧は増加しないことから、心筋組織灌流に拍動流は有用であると述べている。また、Wakabayashi *et al.*²⁰⁾は拍動流灌流では *Thebesian vein* からのシャントが少なく、心筋酸素消費量や冠血管抵抗が一定に保たれると報告している。Pappas *et al.*²¹⁾、Maddoux *et al.*²²⁾は、臨床例について検討し、拍動流灌流により心筋の乳酸代謝は円滑であり、術後早期の心機能に好影響をもたらすと報告している。

これに対し、Steed *et al.*²³⁾は拍動心においては拍動流灌流の方が心内膜下筋層の血管抵抗を増大させると報告し、また、細動心においては拍動流灌流の方が冠血流量を増加させるが、心室細動がもたらす悪影響に完全に拮抗できないと報告している。このように、細動心に対する拍動流灌流の影響については一定した見解がなく、したがって、より詳細な検討が必要である。

開心術後早期にみられる低心拍出量症候群および突然死の原因として、従来より subendocardial ischemia あるいは subendocardial hemorrhagic necrosis が注目されていたが²⁴⁻²⁶⁾、Buckberg *et al.*²⁷⁾は正常心筋を用いた体外循環による実験的 subendocardial ischemia の発生を報告し、さらに開心術後早期に死亡した臨床例の詳細な検討により、体外循環中に発生した左室内膜側の血流分布異常、すなわち左室内膜側の血流量に対する外膜側の血流量比(Endo/Epi ratio)の低下が術後合併症の主たる要因であり、肥大大心筋および冠動脈病変合併例においては、これらの術後合併症はさらに容易に発生すると述べた²⁸⁾。したがって、体外循環中、いかに心内膜下筋層の血流分布異常を防止するかが重要な課題となる。

本来、心筋細胞は好気性代謝を営み効率よくエネル

ギー源としての ATP を産生するが、虚血状態では効率の悪い嫌気性代謝によらねばならず、ATP の減少と乳酸の蓄積を招く。

このように、心筋エネルギー代謝は組織灌流の状態により刻々と変化することが予測され、特に心筋の viability を反映する心筋内高エネルギー磷酸化合物の経時的変動を知ることは、心筋の組織灌流状態を的確に把握する上できわめて有用であると考えられる。また、左室壁を心外膜下および心内膜下筋層とに二分した場合、冠血管構築上の特徴により両筋層はそれぞれ異なった循環動態を示し²⁹⁻³²⁾、特に虚血により容易に不可逆性障害を発生しうる求心性左室肥大大心の心内膜下筋層においては^{28,33-38)}、組織灌流の良否がより顕著に反映されると考えられる。

以上の観点から、拍動流体外循環の心筋組織灌流への影響を、左室肥大大心の心外膜下および心内膜下両筋層のエネルギー代謝の相違に注目し、その経時的変動を定量的に分析し、定常流体外循環と比較検討することによりこれら諸問題を解明するため実験を行った。

その結果、体外循環開始後 I、II群とも心外膜下および心内膜下両筋層の ATP 含量は漸減し、体外循環開始後 3 時間ではいずれも有意の減少を示した。しかし、I群においては体外循環開始後 1 時間ですでに心内膜下筋層の ATP 含量は、心外膜下筋層に比較して有意に低下しており、I群においては体外循環開始後早期より心内膜下筋層の血流が減少することが判明した。Hottenrott *et al.*³⁶⁾、奥森ら³⁹⁾によれば、左室肥大大心における心室細動下の冠血流量は、正常心が拍動から細動に変わると著明に増加するのに対し、左室肥大大心では減少し、さらに Endo/Epi ratio も細動心で低下する傾向があり、Ht 25% 血液希釈、常温、体外循環灌流圧 80 mmHg 前後での心室細動は、心内膜下筋層の血流分布異常の危険があるとしている。これらの所見は、本実験の I 群においてみられた結果と一致するものであった。

これに対し、II群においては体外循環中終始両筋層内の ATP 含量に差はみられず、したがって、両筋層間に血流分布異常は生じなかったと考えられた。また、両群の同一筋層間で ATP 含量を比較すると、心内膜下筋層では体外循環開始後 1、3 時間で II 群が有意に高値を示し、心内膜下筋層の組織灌流維持に拍動流灌流は有効であったと考えられた。

心筋内 ATP 含量と心筋の viability および心機能の関係についてみると、Gudbjarnason⁴⁰⁾、Bretschneider *et al.*⁴¹⁾、Jennings *et al.*⁴²⁾は、心筋内 ATP 含量が

2.0 $\mu\text{moles/g}$ 以下になると心筋の不可逆性障害が進行すると報告している。一方, Hearsé *et al.*⁴³⁾は大動脈遮断解除時のATP, CP含量と心停止後の心機能回復に相関を認め, ATP, CP含量が高値になるほど心機能の回復が良好であると報告している。今回の実験では, 心筋内エネルギー代謝産物測定のため, 左室自由壁を貫壁性に採取したため, 体外循環終了後の心機能の検索は施行しなかったが, II群はI群に比較して心内膜下筋層のATP含量は高値に維持されており, 心筋のviabilityは温存され, 体外循環後も良好な心機能の回復が得られるものと考えられた。

ATPに比較してより低レベルのエネルギー状態を示すADP, AMPは, ATP再合成の前駆物質として重要であり, Foker *et al.*⁴⁴⁾は大動脈遮断解除後のATP再合成は, 残存するADP, AMPおよびadenosineの量に規定されると述べている。しかし, 本実験における心筋内ADP, AMP含量の経時的変動をみると, 両群の心外膜下および心内膜下筋層とも体外循環前値と比較し, 体外循環開始後3時間においても有意の変動は認められず, これらの測定値の推移から拍動流体外循環法の有効性は実証されなかった。

TANは, 高エネルギー燐酸化合物の総量を示すものであり, TANの減少が心筋収縮力の低下をもたらしことは諸家⁴⁵⁻⁴⁷⁾の述べるところであるが, 本実験結果のごとくTANの減少の主たる要因はATP含量の減少であり, ADPおよびAMPに関しては予想した増加は認められなかった。すなわち, AMPおよびadenosineのcatabolismが進行した結果と考えられた。したがって, II群がI群に比較して心内膜下筋層のTANが有意に高値に維持されたことは, II群における心内膜下筋層の虚血障害が最小限に食い止められたことを示し, 除細動後の心機能も良好な回復を示すものと考えられた。

Atkinson⁴⁸⁾によるenergy charge(EC)の概念は, 細胞内のエネルギー動態を, 細胞内のATP, ADPおよびAMP含量からATPの産生系と利用系の反応速度の関係として表わしたものである。I群においては, 心外膜下筋層のECは体外循環中有意的変動を示さず安定していたが, 心内膜下筋層では体外循環前値と比較して体外循環開始後3時間で有意の低下を示し, 体外循環が長時間となるに従いATP産生系の障害が進行することが推察された。これに対し, II群では心外膜下および心内膜下筋層のECは体外循環中は安定しており, ATP産生系とATP利用系のバランスは良好に維持された。

Olson⁴⁹⁾は, 心筋のエネルギー代謝系をエネルギー産

生系, 保存系, 利用系に分け, CPをエネルギー保存系に位置づけている。CPは, Lohmann反応を介して心筋収縮のエネルギー源であるATPの再合成に重要な役割を果たし, 虚血によるエネルギー産生系の障害があればATPの減少に先立って減少するといわれている⁵⁰⁾。本実験における心筋内CPの経時的変動をみると, I, II群の両筋層とも体外循環開始後増加傾向を示し, 特に両群の心外膜下筋層では体外循環前値と比較して, 体外循環開始後1時間で有意の増加を示した。

市原ら⁵¹⁾は, ラット灌流心臓を用いた実験で, 一定時間の虚血により減少したCPが再灌流後に虚血前値を上回って回復する現象の説明として, 一つの仮説を提唱している。すなわち, Gercken *et al.*⁵²⁾と同様にCPをエネルギー産生系とエネルギー消費系の間に介在するエネルギー伝達系としてとらえ, 虚血によるTANの減少は再灌流後の心機能を低下せしめ, したがって, エネルギー消費も低下するが, 虚血によるエネルギー産生系であるミトコンドリア機能が障害されていないという条件下では, CPは相対的に増加するということである。

市原らの仮説を用いると, 本実験における両群の心外膜下筋層でのCPの経時的変動は理論的な推移といえる。しかし, 両群の心内膜下筋層でのCPの経時的変動からは, なんらかのエネルギー産生系障害の関与が推察され, 肥大大心筋の心内膜下筋層においては, 拍動流灌流によっても長時間に及ぶ体外循環ではミトコンドリア機能の低下が進行することが危惧された。

心筋血流量と酸素代謝の関係について, Mueller *et al.*⁵³⁾は, 正常血圧の場合両者は正の相関関係を示すが, 心原性ショックの場合相関を示さないと述べている。本実験では, 両群とも心筋血流量と酸素代謝に相関は認めなかった。これは, 体外循環自体が大量輸血, 大量脱血をくり返す一種の循環ショック状態であり, 本実験結果も多分にその影響を受けた結果であると考えられた。しかし, 心筋血流量および心筋酸素消費量はII群がI群に比較して高値に維持されており, 拍動流灌流の方がより生理的な灌流方法であることを示唆している。

心筋の乳酸代謝について, Case *et al.*⁵⁴⁾, Cohen *et al.*⁵⁵⁾は心筋乳酸摂取率の正常値は20~30%で, 10%以下は心筋虚血が存在すると報告している。本実験における心筋乳酸摂取率の経時的変動をみると, II群では体外循環開始後終始10%以上を示したが, I群では体外循環開始後漸減し10%を下回った。また, 心筋内乳酸含量の経時的変動をみると, 両群の心内膜下筋層

においては、I群が体外循環開始後終始高値を示し、II群と有意差を認めた。したがって、拍動流灌流は肥大大心筋の心内膜下筋層においても組織灌流を良好に維持しており、エネルギー代謝がより好氣的条件下で行われているものと推察された。

5 結 論

あらかじめ作製した左室肥大犬を用い、常温、電氣的な心室細動下に3時間の体外循環を行い、拍動流体外循環の肥大大心筋エネルギー代謝に及ぼす効果について、定常流体外循環と実験的に比較検討し、以下の結論を得た。

1) 拍動流群は、定常流群と比較し、体外循環中、心筋血流量、心筋酸素消費量および心筋乳酸摂取率ともに有意な高値を示した。

2) 心筋内ATP含量は、定常流群では体外循環時間とともに心内膜下筋層での減少が著しく、心外膜下筋層と比較し有意に低値を示した。これに対し、拍動流群では心外膜下および心内膜下両筋層間に有意差は認められなかった。また、両群の心内膜下筋層のATP含量を比較すると、拍動流群が有意に高値を示した。

3) 心筋内乳酸含量は、定常流群では心内膜下筋層において体外循環時間とともに増加する傾向がみられ、心外膜下筋層と比較し有意に高値を示した。これに対し、拍動流群では心外膜下および心内膜下両筋層とも乳酸の蓄積はみられず、安定した経過を示した。特に、心内膜下筋層における乳酸含量は、体外循環中、拍動流群が有意に低値を示した。

4) 以上の実験結果より、拍動流体外循環法は、生体諸臓器と同様に、心筋にとってもより生理的な灌流方法であり、特に虚血に対し脆弱な肥大大心筋の心内膜下筋層においても組織灌流を良好に維持し、そのエネルギー代謝を円滑に行わせるものと考えられた。

稿を終わるに当たり、終始ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った恩師小松作蔵教授に深甚なる謝意を表する。また、直接ご指導、ご協力頂いた大堀克己博士、佐々木孝博士ならびに教室員諸兄に心から感謝いたします。本論文の要旨は、第35回日本胸部外科学会総会(1982年名古屋)および第20回日本人工臓器学会(1982年東京)において発表した。

文 献

1. Wesolowski, S. A., Sauvage, L. R. and Ping, R. D.: Extracorporeal circulation; the role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart-lung-bypass. *Surgery* **37**, 663-682 (1955).
2. Lamprecht, W., Stein, P., Heinz, F. and Weisser, H.: Creatine phosphate. Bergmeyer, H. U.: *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York. 1177-1185 (1974).
3. 千葉勉夫, 安倍十三夫: 肥大大心に対する心筋保護の研究—心停止液および冷却液併用による冷却効果と主として心筋代謝面からの本法の評価—。日胸外会誌 **28**, 1840-1854 (1980).
4. Hooker, D. R.: Study of isolated kidney; influence of pulse pressure on renal function. *Am. J. Physiol.* **27**, 24-44 (1910).
5. Parsons, R. J. and McMaster, P. D.: The effect of the pulse upon the formation of flow of lymph. *J. Exp. Med.* **68**, 353-376 (1938).
6. McMaster, P. D. and Parsons, R. J.: The effect of the pulse on the spread of substances through tissues. *J. Exp. Med.* **68**, 377-400 (1938).
7. 武田 惇: 体外循環の実験的研究—特に脈動の有無が末梢循環に及ぼす影響について—。最新医学 **15**, 3231-3243 (1960).
8. 久保克行, 草川 実, 矢田 公: 体外循環における拍動流の生理学的意義。日胸外会誌 **20**, 386-393 (1972).
9. Giron, F., Birtwell, W. C., Soroff, H. S. and Deterling, R. A.: Hemodynamic effects of pulsatile and nonpulsatile flow. *Arch. Surg.* **93**, 802-810 (1966).
10. Many, M.: The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. *Arch. Surg.* **95**, 762-767 (1967).
11. German, J. C., Chalmers, G. S., Hirai, J., Mukherjee, N. D., Wakabayashi, A. and Connolly, J. E.: Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal tissue perfusion. *Chest* **61**, 65-69 (1972).
12. Mukherjee, N. D., Beran, A. V., Hirai, J., Wakabayashi, A., Sperling, D. R., Taylor, W. F. and Connolly, J. E.: *In vivo* determination of renal oxygenation during pulsatile and nonpulsatile left heart bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **15**, 354-363 (1973).
13. Nakayama, K., Tamiya, T., Yamamoto, K., Izumi, T., Akimoto, S., Hashizume, S., Iimori, T., Odaka, M., and Yazawa, C.: High-ampli-

- tude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics. *Surgery* **54**, 798-809 (1963).
14. 矢田 公： 長時間体外循環時の微小循環動態の研究，とくに拍動流灌流を中心にして。日胸外会誌 **19**, 1078-1091 (1971).
 15. 金子克也： 拍動流の末梢循環におよぼす影響。日胸外会誌 **23**, 1267-1280 (1975).
 16. Sanderson, J. M., Wright, G. and Sims, F. W.: Brain damage in dog immediately following pulsatile and non-pulsatile blood flows in extracorporeal circulation. *Thorax* **27**, 275-286 (1972).
 17. Matsumoto, T., Wolferth, C. C. and Perlman, M. H.: Effects of pulsatile and non-pulsatile perfusion upon cerebral and conjunctival microcirculation in dogs. *Am. Surg.* **37**, 61-64 (1971).
 18. Habel, S. M., Weiss, M. B., Spontnitz, H. M., Parodi, E. N., Wolff, M., Cannon, P. J., Hoffman, B. F. and Malm, J. R.: Effects of pulsatile coronary perfusion on performance of the canine left ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **72**, 742-755 (1976).
 19. Schaff, H. V., Ciardullo, R. C., Flaherty, J. T., Brawley, R. K. and Gott, V. L.: Regional ischemia distal to a critical coronary stenosis during prolonged fibrillation-Improvement with pulsatile perfusion. *Circulation* **56**(Suppl 2), II-25-II-32 (1977).
 20. Wakabayashi, A., Kubo, T., Gilman, P., Zuber, W. F. and Connolly, J. F.: Pulsatile pressure-regulated coronary perfusion during ventricular fibrillation. *Arch. Surg.* **105**, 36-41 (1972).
 21. Pappas, G., Winter, S. D., Kopriva, C. J. and Steel, P. P.: Improvement of myocardial and other vital organ functions and metabolism with a simple method of pulsatile flow (IAPB) during clinical cardiopulmonary bypass. *Surgery* **77**, 34-44 (1975).
 22. Maddoux, G., Pappas, G., Jenkins, M., Battock, D., Trow, R., Smith, S. C. and Steele, P.: Effect of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass on left ventricular ejection fraction early after aortocoronary bypass surgery. *Am. J. Cardiol.* **37**, 1000-1006 (1976).
 23. Steed, D. L., Follette, D. M., Foglia, R., Maloney, J. V. and Buckberg, G. D.: Effects of pulsatile assistance and nonpulsatile flow on subendocardial perfusion during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **26**, 133-141 (1978).
 24. Najafi, H., Henson, D., Dyl, W. S., Javid, H., Hunter, J. A., Einstein, R. and Julian, O. C.: Left ventricular hemorrhagic necrosis. *Ann. Thorac. Surg.* **7**, 550-561 (1969).
 25. Henson, D. E., Najafi, H., Callaghan, R., Coogan, R., Julian, O. C. and Einstein, R.: Myocardial lesions following open heart surgery. *Arch. Pathol.* **88**, 423-430 (1969).
 26. Huang, S. N. and Mosse, S.: Pathogenesis of hemorrhagic necrosis following cardiac surgery. *Circulation* **42**, 3-17 (1970).
 27. Buckberg, G. D., Fixler, D. E., Archie, J. P. and Hoffman, J. E.: Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary artery. *Circ. Res.* **30**, 67-81 (1972).
 28. Buckberg, G. D., Towers, B., Paglia, D. E., Mulder, D. G. and Maloney, J. V.: Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **64**, 669-684 (1972).
 29. Guy, C. and Eliot, R. S.: The subendocardium of the left ventricle, a physiologic enigma. *Chest* **58**, 555-556 (1970).
 30. Kirk, E. S. and Honig, C. R.: An experimental and theoretical analysis of myocardial tissue pressure. *Am. J. Physiol.* **207**, 361-367 (1964).
 31. Dunn, R. B. and Griggs, D. M. Jr.: Transmural gradients in ventricular tissue metabolites produced by coronary blood flow in the dog. *Circ. Res.* **37**, 438-445 (1975).
 32. Weiss, H. R., Neubauer, J. A., Lipp, J. A. and Sinha, A. K.: Quantitative determination of regional oxygen consumption in the dog heart. *Circ. Res.* **42**, 394-401 (1978).
 33. Spontnitz, H. M., Sonnenblick, E. H. and Spiro, D.: Relation of ultrastructure to function in the intact heart. Sarcomere structure relative to pressure-volume curves of intact left ventricles of dog and cat. *Circ. Res.* **18**, 49-66 (1966).
 34. O'Keefe, D. D., Hoffman, J. I. E., Cheitlin, R., O'Neill, M. J., Allard, J. R. and Shapkin, E.: Coronary blood flow in experimental canine left ventricular hypertrophy. *Circ. Res.* **43**, 43-51 (1978).
 35. 安倍十三夫： 左心室肥大の安定期における心機能，冠血流量および心筋酸素消費量について。呼吸と循環 **25**, 333-339 (1977).
 36. Hottenrott, C. E., Towers, B., Kurkji, H. J., Maloney, J. V. and Buckberg, G. D.: The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **66**, 742-753 (1973).
 37. Griggs, D. M. Jr, Chen, C. C. and Tchokoev, V. V.: Subendocardial anaerobic metabolism in

- experimental aortic stenosis. *Am. J. Physiol.* **224**, 607-612 (1973).
38. 安倍十三夫, 大堀克己, 安達博昭, 千葉勉夫, 小松作蔵, 和田寿郎: 冷却液による冠灌流法を用いた肥大大心筋保護の実験的研究—とくに, 左心機能からみた効果. *日胸外会誌* **26**, 1250-1259 (1978).
 39. 奥森雅直, MacGregor, D. C., Baird, R. E.: 大動脈弁上部狭窄により作成された左室肥大大心における左室壁心筋組織圧, 局所冠血流量, およびその外科的意義について. *日胸外会誌* **23**, 251-262 (1975).
 40. Gudbjarnason, S.: Acute alterations in energetics of ischemic heart muscle. *Cardiology* **56**, 232-244 (1971).
 41. Bretschneider, H. J., Hubner, G., Knoll, D., Lohr, B., Nordbeck, H. and Spieckermann, P. G.: Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.* **16**, 241-260 (1975).
 42. Jennings, R. B., Hawkins, H. K., Lowe, J. E., Hill, M. L., Klotman, S. and Reimer, K. A.: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am. J. Pathol.* **92**, 187-214 (1978).
 43. Hearse, D. J., Stewart, D. A. and Chain, E. B.: Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest. *Circ. Res.* **35**, 448-457 (1974).
 44. Foker, J. E., Einzig, S. and Wang, T.: Adenosine metabolism and myocardial preservation. Consequences of adenosine catabolism on myocardial high-energy compounds and tissue blood flow. *J. Cardiovasc. Surg.* **80**, 506-516 (1980).
 45. Benson, E. S., Evans, G. T., Hallaway, B. E., Phibbs, C. and Freier, E. F.: Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery. *Am. J. Physiol.* **201**, 687-693 (1961).
 46. Beck, T. A.: Machine versus cold storage preservation and TAN versus the energy charge as a predictor of graft function posttransplantation. *Transplant. Proc.* **11**, 459-467 (1979).
 47. 岡本史之, 安倍十三夫: 虚血心筋に及ぼす Coenzyme Q₁₀ の影響—とくに左室肥大大心におけるエネルギー代謝からみた検討. *日胸外会誌* **29**, 1135-1148 (1981).
 48. Atkinson, D. E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* **7**, 4030-4034 (1968).
 49. Olson, R. E.: Metabolic interventions in the treatment of infarcting myocardium. *Circulation* **39-40(Suppl. 3)**, 156-172 (1969).
 50. Ichihara, K. and Abiko, Y.: Difference between endocardial and epicardial utilization of glycogen in the ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **229**, 1585-1589 (1975).
 51. 市原和夫, 安孫子保: 虚血時の心筋エネルギー代謝—特にクレアチン磷酸の動きについて. *最新医学* **39**, 657-663 (1984).
 52. Gercken, G. and Schlette, U.: Metabolite status of the heart in acute insufficiency due to 1-fluoro-2, 4-dinitrobenzene. *Experientia* **24**, 17-19 (1968).
 53. Mueller, H. and Ayres, S. M. Jr Ciannells.: Cardiac performance and metabolism in shock due to acute myocardial infarction in man.: Responce to catecholamine and mechanical cardiac arrest. *Trans. NY Acad. Sci.* **34**, 309-333 (1972).
 54. Case, R. B., Nasser, M. G. and Crampton, R. S.: Biochemical aspects of early myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* **24**, 766-775 (1972).
 55. Cohen, L. S., Elliot, W. C., Klein, M. D. and Gorlin, R.: Coronary heart disease. Clinical and cineangiographic and metabolic correlations. *Am. J. Cardiol.* **17**, 153-168 (1966).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学外科学第2講座 渡辺祝安